수두증 흰쥐 모델에서 수두증 정도에 따른 체성 감각 유발 장전위의 변화

연세대학교 의과대학 뇌연구소, 임상연구동 신경외과학교실, YanBian 대학병원 신경외과*
김동석 · 이광수 · 박용구 · 김세혁 · 최중언 · 이배환 · 류재욱 · Chun-Zhi Zhao*

= Abstract =

Change of Somatosensory Evoked Field Potential according to the Severity of Hydrocephalus in Kaolin-induced Hydrocephalus of Rats

Dong-Seok Kim, M.D., Kwang-Soo Lee, M.D., Yong-Goo Park, M.D., Se-Hyuk Kim, M.D., Joong-Uhn Choi, M.D., Bae-Hwan Lee, Ph.D., Jae-Wook Ryou, Ph.D., Chun-Zhi Zhao, M.D.*

Department of Neurosurgery, Brain Research Institute & Medical Research Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Neurosurgery, YanBian University, Medical College Hospital, China*

Objective : Somatosensory evoked potential(SSEP) has been known to be a good method for evaluating brain stem function, but it is not sufficient to check the fine changes of cortical functions. A fine change of cortical function can be expressed with somatosensory evoked cortical field potential(SSEFP) rather than general SSEP. To confirm the usefulness of SSEFP for evaluating the cortical function, the authors simultaneously measured SSEFP and the intracranial pressure - volume index(PVI) in kaolin - induced hydrocephalic rats.

Method : Hydrocephalus was induced with injection of 0.1ml kaolin - suspended solution into the cisterna magna in 60 Sprague - Dawley rats. The authors measured PVI and SSEFP 1 week after injection of kaolin - suspended solution. To evaluate the severity of induced hydrocephalus, we measured the transverse diameter of the lateral ventricle on the coronal slice of the rat brain 0.40mm posterior to the bregma.

Result : The typical wave form of SSEFP in control rats showed a negative - positive complex wave at early latency. In SSEFP of normal rats, N0 is 10.0 msec, N1 15.3 msec, P1 31.2 msec and N1 - P1 amplitude 15.4 μV. As hydrocephalus progressed, the peak latency of N1 and P1 were delayed. In mild hydrocephalus, negative peak waves were split. The N1 - P1 amplitude was decreased only in severe hydrocephalus. The changes of the characteristics of SSEFP according to the severity of hydrocephalus were well correlated with the changes of PVI. Shunting normalized the characteristics of SSEFP in relation to ventricular sizes and PVI in hydrocephalic rats.

Conclusion : SSEFP may be useful for evaluating the impairment of cortical function in hydrocephalus.

KEY WORDS : Kaolin - induced hydrocephalus · Pressure - volume index · Somatosensory evoked potential · Somatosensory evoked cortical field potential.

서 론

대뇌 기능을 감시하는 방법으로 내성(compliance), 탄성(elastance) 및 압력 - 부피 계수(pressure volume index ; PVI) 등은 수치로 표시되어 두개강내에서의 상황을 쉽게 이해할 수 있는 방법이다[10)19)23)27)29)]. 그러나 이런 계수는 침습적인 방법으로 얻어지기 때문에 실제 임상에 이용하기는 쉽지 않다. 대뇌 기능을 감시하는 또 다른 방법은 전기생리학적인 방법으로 뇌파검사(EEG), 뇌간 청각 유발 전위

(brainstem auditory evoked potential ; BAEP), 체성 감각 유발 전위(somatosensory evoked potential ; SSEP), 시각 유발 전위(visual evoked potential ; VEP), 운동 유발 전위(motor evoked potential) 등이 있다. 이런 전기생리학적 검사는 비침습적이고 쉽게 반복 측정할 수 있으며 장시간을 추적 관찰할 수 있는 장점이 있다[3)8)9)]. 특히 체성 감각 유발 전위는 수두증 동물 모형에서 대뇌 기능 감시에 가장 유용한 것으로 알려져 있다. 그러나 전기 생리학적인 방법들은 개인별 특성에 따라 편차가 심하고 개인에 있어서도 상황에 따라 다른 결과를 나타낼 수 있기 때문에 임상에 적용하기에는 어려움이 있다. 두피에 전극을 부착하여 측정하는 체성 감각 유발 전위의 경우 자극점에서 뇌간(brain stem)까지는 far field potential에 해당하여 비교적 일정한 파형을 나타내지만 near field potential에 해당하는 대뇌 피질이나 시상부(thalamus), 내포(internal capsule)에서의 변화는 너무나 다양하여 그 결과는 판독하는데 어려움이 있다.

그래서 저자들은 일반적인 체성 감각 유발 전위보다는 대뇌 피질 영역의 체성 감각 유발 장전위(somatosensory evoked cortical field potential ; SSEFP)를 측정하는 것이 대뇌 피질, 시상부, 내포 등의 기능 감시에 더 유익한 검사 방법이 될 것으로 생각하였다. 본 연구에서는 이러한 대뇌 피질 영역 장전위의 보다 정확한 측정을 위하여 기존의 전극을 변형 사용하였으며 수두증 진행에 따른 체성 감각 유발 장전위의 변화를 객관적으로 평가하기 위해 이미 많은 보고에서 수두증의 정도와 밀접한 연관이 있다고 확인된 두개강내 압력-부피 계수를 함께 측정함으로써 체성 감각 유발 장전위가 수두증 환자의 치료, 추적관찰, 예후 판정에 도움이 될 수 있을 것인지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험 동물

체중 350 400gm 되는 흰쥐 60마리를 실험대상으로 하였다. 그 이유는 첫째 공급이 용이하며, 둘째 다른 동물에 비해 수두증을 유발하기 쉽고, 세째 유발된 수두증의 진행이 일정하다는 것이 알려져 있어 수두증 동물의 예후를 짐작할 수 있기 때문이다[1)2)].

흰쥐 38마리는 카오린 현탁액 주입 후 1주째 압력-부피 계수와 체성 감각 유발 장전위를 측정하며 수두증의 정도에 따라 경도 수두증군, 고도 수두증군으로 구분하였다. 수두증의 치료군으로 카오린 현탁액을 주입 후 2 3일을 전후하여 임상적으로 수두증이 생긴 것으로 추정되는 실험 동물 중 10마리를 대상으로 하여 카오린 현탁액 주입 후 1주일째 션트술을 시행하고 션트술 시행후 1주일째 압력-부피 계수와 체성 감각 유발 장전위를 측정하였다. 실험 동물 중 12마리는 카오린 대신 증류수를 주입하고 주입 1주일만에 압력-부피 계수와 체성 감각 유발 장전위를 측정하여 대조군으로 하였다.

2. 수두증의 유발

Thiopental(1mg/Kg)를 흰쥐의 복강내에 주사하여 마취를 유도하였다. 두피와 경추부의 피부를 정중선에서 절개하고 경추부 근육을 양측으로 벌린 후 후두골과 제1경추 사이의 경막을 확인한 후 대뇌조에 1mm이내의 구멍를 만들어 뇌간을 확인하고 0.1 0.2ml의 뇌척수액이 나오도록 한 후 0.1ml의 카오린 현탁액(2gm kaolin/10ml normal saline)을 2분에 걸쳐 서서히 주입하였다. 주입한 카오린 현탁액이 역류하지 않도록 순간 접착제로 구멍을 밀봉하였다. 뇌척수액의 역류가 없다는 것을 확인하고 근육과 피부를 봉합하였다.

3. 수두증 흰쥐의 션트술

동물의 마취와 고정은 수두증 유발 실험과 동일하게 하였다. 두정부의 털을 제거하고 1.5cm정도의 정중선의 두피를 절개하고 치과용 drill을 이용하여 정중선에서 좌측방 1mm, 관상 봉합선 위에 천공을 만들어 대뇌 피질에서 3 4mm의 깊이에 내경 약 0.5mm의 션트관을 삽입하여 션트관이 좌측 측내실의 전각에 위치하도록 하였다. 션트술관은 근막에 1차 고정하고 원위단은 흉부 또는 복부의 피하에 고정시킨 후 피부를 봉합하였다.

4. 실험동물 마취 및 조작

Thiopental(1mg/Kg)를 흰쥐의 복강내 주사하여 마취를 유도한뒤, 기관지 절개술을 하여 내경 5mm의 도관을 삽입하고 고정시킨 후 mechanical ventilator(Model 808, New England medical Instrument Inc. Medway, Mass., USA)에 연결하여, 대기 중의 공기를 흡입시키면서, 호기 CO2를 측정 감시(Capnometer, model 2200, Traverse medical monitors, Saline, Michigan, USA)하였다. 대퇴 동맥과 정맥에 각각 polyethylene 도관을 삽입하여 필요한 약물 주입 및 수액을 공급하였다. 동맥에는 heparin solution(10,000 unit/1,000ml 생리식염수)을 채운 후 P40 statham pressure transducer에 연결하여 평균 동맥압을 측정하고 필요할 경우 동맥혈중 가스 분석의 채혈에 이용하였다. 대퇴 정맥에 삽입한 도관은 정맥 주사용 생리 식염수에 연결하고 약물 주입의 통로로 이용하였다. 체온은 37.5 38.5℃로 유지(Homeothermic blanket control unit Cat. No. 50-7503, Havard Apparatus, South Natik, MA., USA)하였

다. 조작이 끝난후 실험 동물용 정위 수술대(Stereotactic Frame : Scientific Instrument Laboratory, Setayaku, Tokyo, Japan)에 고정하고 근이완제 pancuronium bromide (0.04mg/Kg)를 정맥주사한 후 수술적 조작을 시작하며, 마취의 유지는 간헐적인 thiopental의 주사로 유지하였다. 수술적 조작은 수술현미경(Microscope : Zeiss, OPMI6-Sf, 123816, West Germany)하에서 시행하였다.

5. 압력-부피 계수의 측정

압력-부피 계수의 측정을 위하여 두피를 정중선에서 절개하여 벌리고 관상봉합선 후방 약 3mm, 시상봉합선 좌측방 약 2.5mm 지점에 drill을 사용하여 직경 1mm정도의 천공을 만든다. 수술 현미경을 이용하여 경막을 열고 23G 긴 바늘과 PE-50관을 이용하여 3 4mm 깊이의 흰쥐 측뇌실의 전각을 천공하였다. 맑은 뇌척수액의 자연 배액으로 뇌실천공을 확인한 후 0.025 0.03ml의 헤파린 혼합 생리식염수 [heparin 10,000 unit in 1000ml normal saline]을 주입하였다. 뇌실 압력 변화와 시간과의 관계를 이용하여 PVI{=V-Vo/(logP-logPo)}를 측정하였다(Fig. 1)[19)27)29)].

6. 체성 감각 유발 전위의 유발 및 기록

1) 자 극

자극 전극은 은으로 두 개의 ball형으로 만들어 좌측 대퇴부 근육에 부착하여 좌골 신경을 자극하도록 하였다(Fig. 2). 자극 전류는 자극 절연기(A365D stimulus isolator, A365 high current stimuli isolator, World precision instruments, Inc. New Haven, Connecticut, USA)를 통하여 5mA의 크기로 하였다. 자극 방법은 맥파 발생기(Pulsemaster A300, World precision instruments, Inc. New Haven, Connecticut, USA)를 이용하여 단일 정방형 맥파를 약 1 4Hz의 빈도로 0.1msec 동안 하였다.

2) 기 록

기록 전극은 대뇌피질에서 유발 전위를 포착하기 위하여 특별히 제작된 전극(stainless steel, NE-120, Rhodes Medical Instruments, Inc. Distributed by David Kopf Instruments, Tujunga, Calif., USA)을 변형 사용하였다(Fig. 2). 이 전극은 대뇌피질에 1.4mm 직경의 원판이 접촉되어 기록 전극이 되도록 하고, 원판의 중심부에서는 0.2mm 두께와 0.4mm 길이의 절연(insulation)된 심이 돌출되어 있는데 심의 끝 0.1mm를 벗겨 대조 전극이 되도록 하였다.

발생하는 체성 감각 유발 전위는 흰쥐의 bregma에서 2mm 뒤쪽, 정중선에서 자극하는 전극의 반대쪽 대뇌 2.5mm 측방에서 측정하였다. 포착된 유발 전위는 IBM-PC 586 computer와 Spike 2(Spike 2 for windows, version 2.0, AD converter and program supplied by Cambridge electronic design LTD, England) 프로그램을 이용하여 기록 분석하였다. 포착되는 감각 유발 전위파(sensory evoked field potential wave)를 30 3,000Hz로 여과하고 50,000배 증폭(NIC HGA 300 Nicolet Biomedical Instrument, Nicolet Instrument Corp. Madison, Wisconsin, USA)하고 100 300회 평균하였다. Sweep time은 100msec였다.

7. 수두증의 확진

압력-부피 계수 및 체성 감각 유발 전위의 측정이 끝난 동물은 배와위에 정중선으로 피부 절개후 늑골, 횡격막 및 늑골간 근육을 절개하여 심장을 노출시킨 후 23G 혈관 바

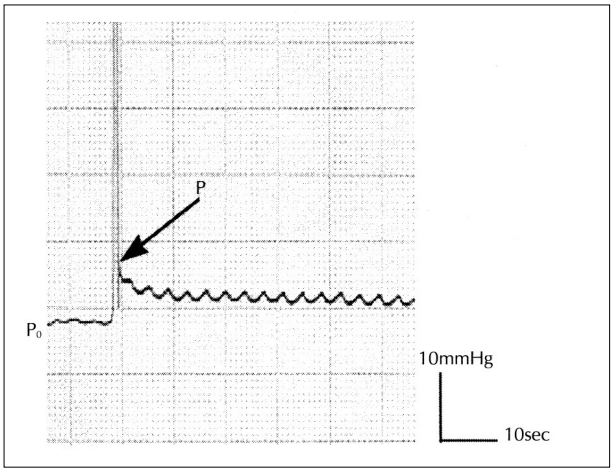

Fig. 1. Measurement of pressure-volume index. PVI was calculated according to the formula {PVI=V-Vo/(logP-logPo), (P>Po)} after intraventricular bolus injection of 0.025-0.03ml heparinized normal saline(Heparin 10,000 unit in 1000ml normal saline).

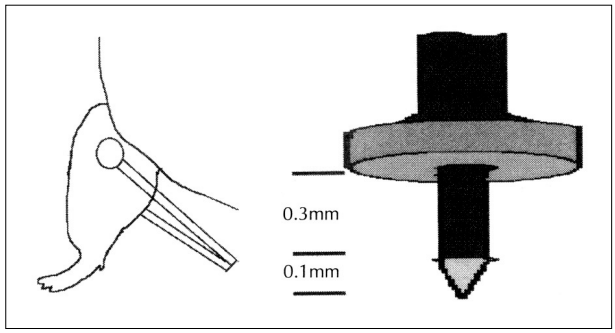

Fig. 2. Stimulating electrode and recording electrode of somatosensory evoked field potential. We transcutaneously stimulated the sciatic nerve with a ball-type electrode made of silver(left figure). The figure at right is a schematic drawing of the recording electrode. This electrode has a recording disk(1.4mm in diameter) and the insulated needle(0.2mm in diameter, 0.4mm in length). The insulated needle is used as a reference electrode after stripping the tip of the needle.

늘을 좌심실에 삽입하고 혈액과 주입된 주사액이 배액 되도록 우심방을 절개하였다. 좌심실에 삽입된 관을 통하여 10% 포르말린 용액을 1시간 이상 주입하여 대뇌 및 척수를 빠르게 고정시킨 후 대뇌를 적출하여, 두개골의 bregma 후방 0.4mm에서 약 1mm의 두께로 관상절편하여 10% 포르말린 용액에 넣어 2 3일간 고정하였다. 수두증의 정도는 전교련(anterior commissure)이 나타나는 관상 절편에서 측뇌실의 횡직경을 측정하여 결정하였다. 정상 흰쥐의 측뇌실 횡직경은 1mm이하이므로 경도의 수두증은 1 2mm, 고도의 수두증은 2mm이상으로 정의하였다(Fig. 3).

8. 통계분석

각 실험군에서 체성 감각 유발 전위에서 절정 잠복기(peak latency)와 절정 진폭(peak amplitude)의 변화와 압력-부피 계수의 변화를 paired t-test로 분석하고 실험군간의 수두증의 정도, 체성 감각 유발 전위에서 절정 잠복기, 절정 진폭의 변화 차이, 압력-부피 계수의 변화 등은 one-way analysis of variance(ANOVA), Fischer's test, regression test를 통하여 비교분석하였다.

결 과

1. 수두증 정도에 따른 두개강내 압력-부피 계수의 변화

대조군의 측뇌실 횡직경은 0.75 0.95mm로 평균 횡직경은 0.85±0.06mm였다. 대조군의 두개강 내압은 4.8 5.6mmHg로 평균 두개강 내압은 5.24±0.28mmHg였으며 압력-부피 계수는 0.0640±0.0023ml였다. 경도의 수두증이 유발된 흰쥐는 24마리로 평균 측뇌실 횡직경은 1.62±0.21mm였다(1.2 1.9mm). 이들의 두개강 내압은 5.4 7.9mmHg로 평균 내압은 6.79±0.70mmHg, 압력-부피 계수는 0.0578±0.0029ml였다. 고도 수두증군은 14마리로 측뇌실 횡직경은 평균 2.71±0.37mm(2.1 3.4mm)였고 두개강 내압은 6.5 8.3mmHg, 평균 내압은 7.44±0.58-mmHg, 압력-부피 계수는 0.0560±0.0056ml였다(Table 1).

Fig. 4는 측뇌실 횡직경 즉 수두증의 정도와 두개강 내압과의 상관 관계를 보여주는 것으로 수두증이 심할수록 정비례하여 두개강 내압이 높아지는 것을 알 수 있었다($p<0.05$). 압력-부피 계수는 측뇌실 횡직경에 반비례한다는 것을 알 수

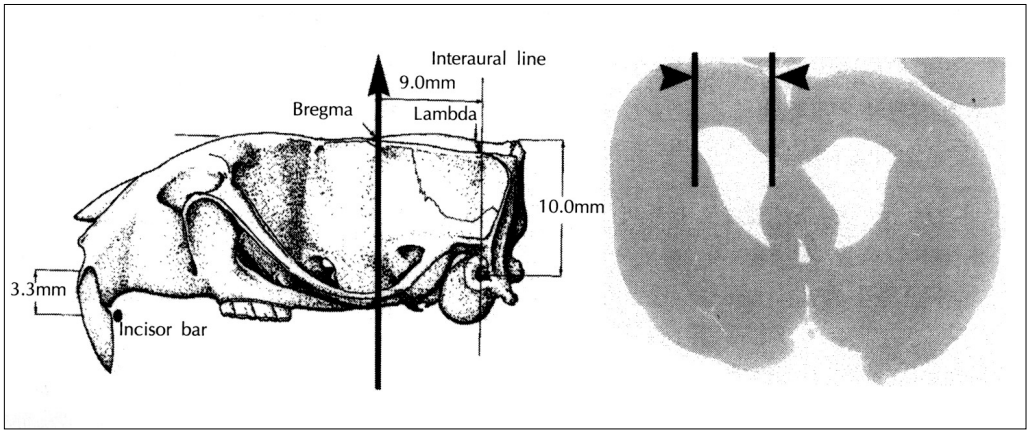

Fig. 3. Confirmation and classification of induced hydrocephalus. We measured the transverse diameter of the lateral ventricle on the coronal slice of the rat brain 0.40mm posterior to the bregma. The normal transverse diameter is defined as less than 1.0mm, mild hydrocephalus as 1.0 to 2.0mm, and severe hydrocephalus as more than 2.0mm.

Table 1. Changes of intracranial pressure and pressure-volume index 1 week after intracisternal injection of kaolin-suspended solution

Classification	Control	Mild hydrocephalus	Severe hydrocephalus	Treated hydrocephalus*
Number of animals	12	24	14	10
Diameter of lateral ventricle(mm)	0.85±0.06	1.62±0.21	2.71±0.37	1.04±0.16
	(0.75 - 0.95)	(1.2 - 1.9)	(2.1 - 3.4)	(0.85 - 1.3)
Intracranial pressure(mmHg)	5.24±0.28	6.79±0.70	7.44±0.58	5.19±1.13
	(4.8 - 5.6)	(5.4 - 7.9)	(6.5 - 8.3)	(3.0 - 6.9)
Pressure-volume index(ml)	0.0640±0.0023	0.0578±0.0029	0.0560±0.0056	0.0599±0.0086

*: Rats in this group were treated with shunting 1 week after intracisternal injection of kaolin-suspended solution
The data are mean±standard deviation
Numbers in blank mean the minimal and maximal value

있었다($p<0.05$)(Fig. 5).

수두증 치료군은 10마리로 측뇌실 횡직경의 평균은 1.04 ±0.16mm(0.85 1.3mm), 두개강 내압은 3.0 6.9mmHg로 분포하였고 평균 두개강 내압은 5.19±1.13mmHg였다(3 6.9mmHg). 이러한 결과는 수두증이 션트술을 통해 두개강 내압이나 뇌실의 크기는 정상 또는 정상에 가깝게 회복되었다는 것을 의미한다. 그러나 평균 압력-부피 계수는 0.0599ml로 대조군에 비해 낮고 표준 편차도 0.0086 ml로 큰 편차를 보였다. 이러한 결과는 수두증이 션트술로 완전 회복된 경우도 있으나 수두증으로 인한 뇌손상이 회복되지 못한 경우도 있음을 의미한다. 그러나 현재 션트술이 되어 있는 상태에서의 압력-부피 계수는 대조군의 그것과는 많은 차이가 있을 수 있으므로 정확히 평가하기는 어려웠다.

2. 실험 동물군별 체성 감각 유발 전위

1) 대조군에서 체성 감각 유발 전위의 특징

체성 감각 유발 전위가 가장 일정하게 잘 측정될 수 있는 부위를 찾기 위한 기초 실험을 하였다. 기초 실험은 흰쥐의 두개골에서 bregma를 중심으로 자극을 주는 쪽의 동측 및 반대측의 대뇌 피질을 1mm 간격으로 외측 및 후방으로 구분하여 40개의 위치에서 각각의 체성 감각 유발 전위를 기록하였다. 기초 실험은 5마리의 흰쥐에서 실시하였는데 가장 일정하고 잘 측정할 수 있었던 위치는 bregma에서 후방으로 2mm, 자극을 주는 하지의 반대측 대뇌 피질의 측방 2 3mm인 지점이었다(Fig. 6). 이 위치에서 체성 감각 유발 전위를 측정하기 위한 자극의 역치는 1mA였다. 이러한 기초 실험을 기반으로 그 후의 모든 실험은 유발 전위의 기록은 bregma에서 후방으로 2mm, 자극 반대측 대뇌 피질의 측방 2.5mm인 지점에서 하고 자극 전류의 크기는 3mA로 하였다.

대뇌 신경을 자극하여 얻은 체성 감각 유발 전위는 특징적으로 첫 음파와 양파의 복합파(early latency negative-positive complex wave)를 보였다(Fig. 7). 대조군에서 첫 음파의 시작은 10.0msec에서 시작하고 15.3msec에서 첫 음파의 절정(N1)을 보였고 양파 절정 잠복기(P1)는 31.2 msec였다. 파의 진폭은 N1과 P1사이의 폭으로 정하였는데 대조군의 N1과 P1의 평균 진폭은 15.4 μV였다. 후기에

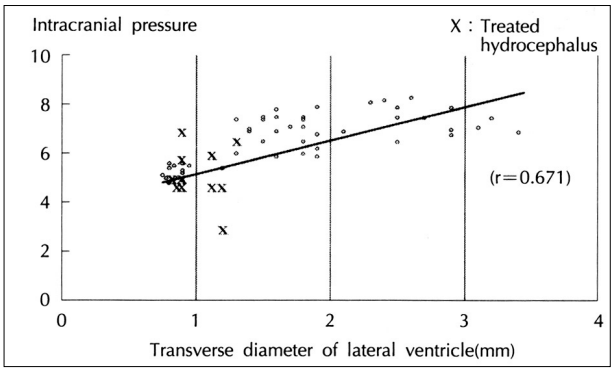

Fig. 4. Change of intracranial pressure according to the severity of induced hydrocephalus($r=0.671$, $p=0.001$).

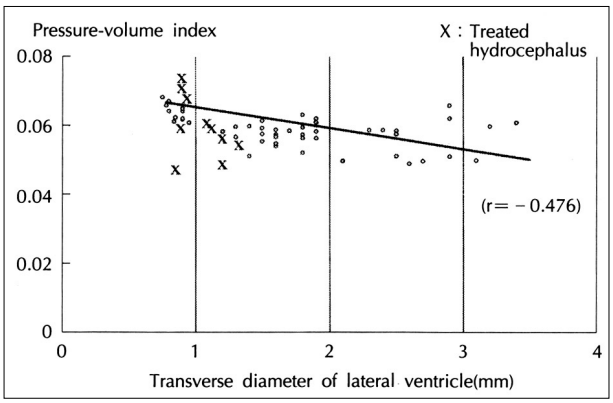

Fig. 5. Change of intracranial pressure-volume index according to the severity of induced hydrocephalus($r=-0.476$, $p=0.001$).

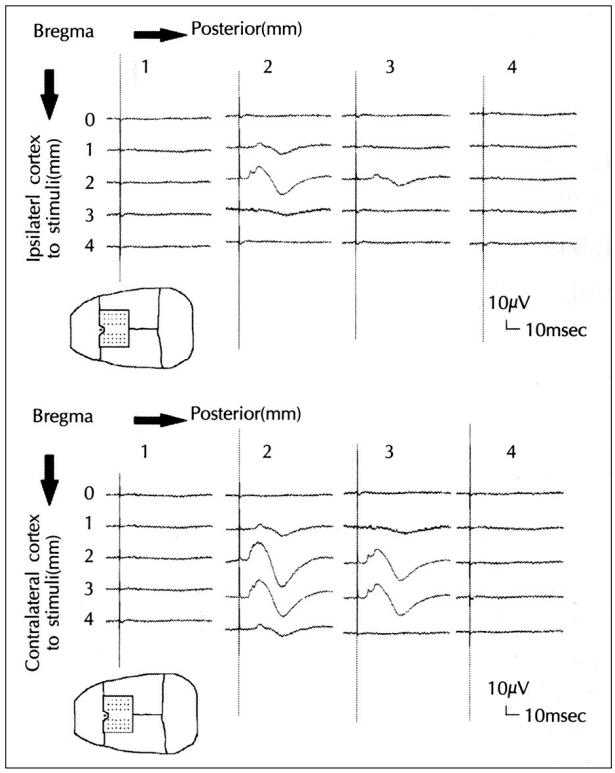

Fig. 6. Typical somatosensory evoked field potential in the control group. N0 : Starting point of negative wave. N1 : Latent period of peak point of negative wave, P1 : Latent period of peak point of positive wave, N1-P1 amplitude : Ampulitude between peak points of negative wave and positive wave.

보이는 음파는 양파의 반동으로 생긴 것으로 생각된다.

2) 수두증 정도에 따른 체성 감각 유발 전위의 변화

유발 전위파에서 특징적인 N0, N1, P1, N1 - P1 진폭을 수두증 정도에 따라 비교 분석하였다(Table 2). 첫 음파의 시작은 경도 수두증군은 10.2mse로 대조군 10.0msec과 비교하여 큰 차이가 없으나 고도 수두증군이 11.3msec로 약간 늦어지는 것을 관찰할 수 있었다. 첫 음파 절정의 잠복기는 경도 수두증군에서는 17.9msec, 고도 수두증군에서는 평균 19.7msec를 보였고 양파 절정 잠복기는 경도 수두증군에서는 34.0msec, 고도 수두증군에서는 40.6msec를 보여 수두증이 진행될수록 신호 전달이 늦어지는 것을 확인하였다(Fig. 8, 9). 수두증이 진행됨에 따라 음파의 파형에도 변화가 생겼는데 특히 경도 수두증군에서는 70%의 실험동물에서 음파의 분리 현상이 나타났다(Fig. 10). 그러나 이러한 음파의 분리 현상은 고도 수두증군에서는 오히려 30%로 줄어들었다. 대조군의 N1 - P1 진폭은 15.4 μV인데 경도 수두증군은 15.6 μV로 대조군에 비해 큰 차이가 없는 반면 고도 수두증군에서는 13.7 μV로 현저한 감소하였다(Table 2).

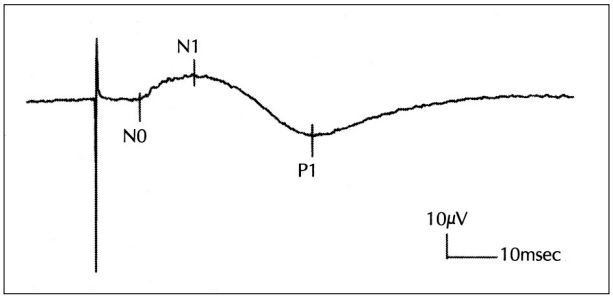

Fig. 7. Localization for recording somatosensory evoked field potential. To find the proper location for recording SSEFP, we recorded 40 SSEFP on the ipsilateral and contralateral hemisphere to stimuli.

3) 수두증 치료군에서 체성 감각 유발 전위의 변화

수두증 치료군에서 첫 음파의 시작은 10.2msec, 첫 음파 절정 잠복기는 15.6msec, 양파 절정 잠복기는 30.8msec, N1 - P1 진폭은 15.2msec, N1 - P1 진폭은 14.7 μV였다(Table 2). 이러한 파형의 수치적인 특성은 거의 대조군과 큰 차이가 없었다. 수두증을 션트술로 치료한 실험 동물중 측뇌실 횡직경이 대조군의 범위 즉 1mm이하로 회복된 경우는 70%로 이들을 수두증 치료군 1로 구분하였는데 이들은 유발 전위의 파형 형태나 파형의 특성에 대한 수치가 대조군과 비슷하였다. 수두증을 션트술로 치료한 실험 동물중 측뇌실 횡직경이 대조군의 범위 즉 1mm이하로 회복되지 못한 실험 동물들은 30%로 이들을 수두증 치료군 2로 구

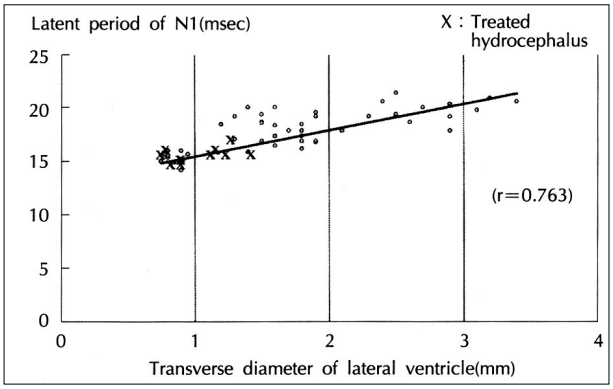

Fig. 8. Change of N1 according to the severity of induced hydrocephalus(r=0.763, p=0.001).

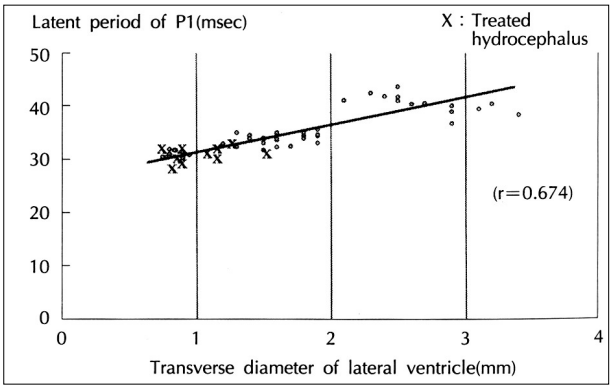

Fig. 9. Change of P1 according to the severity of induced hydrocephalus(r=0.674, p=0.001).

Table 2. Changes of SSEFP according to the severity of hydrocephalus

Classification	Control	Mild hydrocephalus	Severe hydrocephalus	Treated hydrocephalus
Number of animals	12	24	14	10
N0(msec)	10.0±0.5	10.2±0.9	11.3±1.3	10.2±1.2
N1(msec)	15.3±1.4	17.9±2.1	19.7±2.5	15.6±1.6
P1(msec)	31.2±2.8	34.0±4.1	40.6±3.8	30.8±2.4
N1 splitting	none	70%	30%	30%
N1-P1 amplitude(μV)	15.4±2.4	15.6±5.6	13.7±2.7	14.7±6.4

N0 : Starting point of negative wave N1 : Latent period of peak point of negative wave
P1 : Latent period of peak point of positive wave
N1-P1 amplitude : Amplitude between peak points of negative wave and positive wave
The data are mean±standard deviation

분하였다. 이들은 유발 전위의 파형 형태나 파형의 특성에 대한 수치가 대조군과 비슷한 회복 정도를 보였으나 음파 분리 현상이 남아 있었다(Fig. 11).

3. 압력-부피 계수와 체성 감각 유발 전위의 상관 관계

압력-부피 계수와 첫 음파 및 양파의 잠복기를 비교해보면 압력-부피 계수가 감소할수록 잠복기는 증가하였다. 이런 관계는 regression test 분석하면 N1=28.340876+(-179.421×PVI)(r=-0.451, p=0.001), P1=61.065+(-440.227×PVI)(r=-0.557, p=0.001)로 압력-부피 계수와 첫 음파 및 양파의 잠복기는 일정한 관계가 있는 것으로 나타났다. 그러나 압력-부피 계수와 N1-P1 진폭와의 관계는 분명치 않았다.

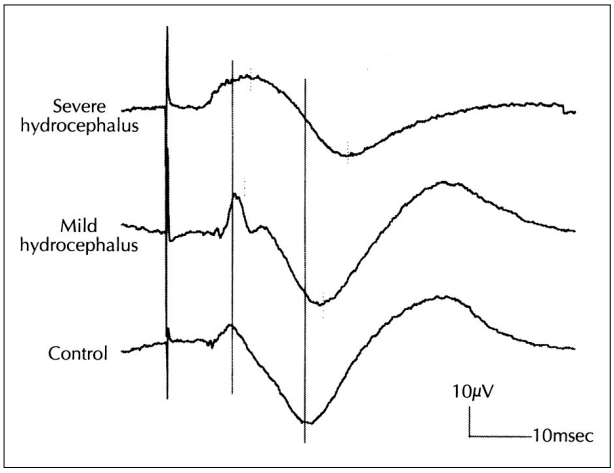

Fig. 10. Change of somatosensory evoked field potential according to the severity of induced hydrocephalus. As hydrocephalus progressed, N1 and P1 were delayed. In severe hydrocephalus, the N1-P1 amplitude decreased.

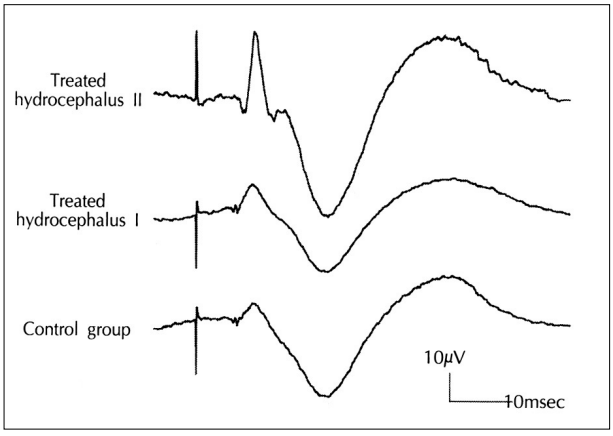

Fig. 11. Change of somatosensory evoked field potential after shunting. SSEFP in 70% of the treated group was similar to those in the control group. However, SSEFP in 30% of the treated group showed N1 splitting.

고 찰

뇌실의 확장은 뇌전산화 단층 촬영이나 자기 공명 영상 등 진단 영상 기술이 발달하여 누구나 쉽게 진단할 수 있다. 그러나 수두증은 뇌척수액 흐름의 장애 또는 흡수의 장애에 의한 뇌실확장이라고 단순히 얘기하기에는 복잡한 병리-생리학적인 기전을 가지고 있다. 수두증은 두개강내 부피-압력의 관계, 뇌척수액 흡수에 대한 저항력의 변화, 시상동의 긴장도 변화, 주위조직으로의 혈류량 변화 등 역동적인 변화와 함께 주위 조직의 포도당대사 및 에너지대사 등에도 변화를 가져온다[7)12)16)21)22)24)]. Positron emission tomography, magnetic resonance spectroscopy, diffusion magnetic resonance 등 첨단의 진단 기기로 포도당 또는 APT 에너지대사나 뇌실 주위 부종도 진단할 수 있다[5)13)28)]. 그러나 이러한 진단 기술의 발달에도 불구하고 수두증의 악화, 치료 과정, 예후 등 시간 경과에 따르는 두개강내 변화를 볼 수 없어 수두증으로 인한 두개강내의 변화를 전체적으로 이해하는데 어려움이 있다.

두개강내의 복잡한 생리학적 변화를 이해하는 방법의 하나로 두개강내에서 주어진 상황에서 뇌실질의 농도변화, 세포 내외의 물의 분포변화, 혈류량의 변화 및 두개강내압의 변화등을 총체적으로 표시하기 위해 brain turgor(Kb)라는 개념을 이용한다. 내성, 탄성, 압력-부피 계수 같은 지수들은 뇌의 상태를 이해하는데 좋은 도구이기는 하나 침습적이라는 면에서 임상에 직접 적용하기는 어려운 면이 있다[1)10)23)29)].

두개강내 변화를 이해하는 또 하나의 방법은 전기생리학적인 연구로 대표적인 것이 뇌파검사다. 1970년대 뇌파 검사가 수두증의 진행, 예후나 치료 결과를 판단할 수 있는 좋은 방법이라는 보고가 많았다[6)25)]. 뇌파검사가 대뇌의 전체적인 기능과 상태를 이해하는 한 방법이기는 하나 각 개체와 상황에 따라 너무나 다양한 양상으로 나타나 이해하기가 어렵고 국소적인 병변이나 미세한 뇌손상에서는 뇌파의 변화가 미미하여 오히려 감별력이 떨어지고 전산화 단층 촬영, 자기 공명 영상 등 방사선학적 검사법이 발달하여 수두증시 그 효용성이 많이 떨어졌다. 그러나 특정 운동 또는 감각 신경계를 자극하여 발생하는 유발 전위는 비교적 일정한 유형의 파형을 얻을 수 있어 해당 신경계의 이상 여부를 감시할 수 있어 뇌 신경계 기능의 측정 감시, 진단에 많이 이용되고 있다. 이러한 유발 전위 검사법으로는 뇌간 청각 유발 전위, 체성 감각 유발 전위, 시각 유발 전위, 운동 유발 전위 등이 있다[3)4)8)9)30)]. BAEP는 주로 뇌간 기능을 감시할 수 있는 방법으로 수두증이 주로 뇌실 확장으로 뇌실 주위의 시상부

와 대뇌 피질에 손상을 준다는 점을 고려하면 본 실험에 적합하지 않다. 1987년 Coupland와 Cochrane[4]은 시각 유발 전위로 영아 뇌세포의 성숙 정도를 판단할 수 있다고 보고하였고 1993년 Yamamura는 선천성 수두증 실험 쥐에서 션트술후 신경 세포의 기능이 회복되는 정도를 시각 유발 전위로 추적할 수 있으며 특히 SSEP에서의 N1 latency는 성장하는 뇌의 성숙에 따라 큰변화를 보이고 수두증의 진행에 따라서도 예민한 변화를 나타내는 것을 관찰하고 N1 latency가 수두증의 치료 시기에 따른 뇌세포의 기능 회복 정도를 판단하는 기준이 될 수 있다고 주장하였다[30]. 그러나 두피 전극으로 측정하는 일반적인 체성 감각 유발 전위는 뇌실 주위, 특히 대뇌, 내포, 시상부 등에서 일어나는 미세한 변화를 모든 감지하기는 쉽지 않다.

본 연구에서는 일반적인 체성 감각 유발 전위보다는 대뇌 피질의 장전위에 초점을 두고 측정하고 압력-부피 지표와 비교함으로 체성 감각 유발 장전위에서의 변화가 실제 뇌 기능 또는 뇌 상태를 얼마나 반영하는지 객관적으로 표현하고 수두증의 치료, 추적관찰, 예후판정에 도움이 될 수 있을 것인지를 알아보고자 하였다.

본 연구에서 측정된 대조군 흰쥐의 두개강 내압(5.24±0.28mmHg)은 1992년 Konrad 등이 대뇌조에서 48시간 지속적으로 측정한 5.6cmH_2O(4.12mmHg)보다는 높고[8] 1994년 Botel과 Brinker가 발표한 흰 쥐의 두개강 내압 8±1.7 mmHg이나[2] 1996년 Morimoto 등이 측정한 값(7±1mmHg)보다는 작았다[15] . 측정한 압력-부피 계수(0.0640 ±0.0023ml)는 Botel과 Brinker 등이 측정한 것(0.0518±0.018ml)보다 더 적은 표준 편차 내에서 일정한 값을 얻을 수 있었다[2] . 이러한 차이는 측정 방법에서는 오는 것으로 생각된다. 상기 저자들이 두개강 내압과 압력-부피 계수를 대뇌조에서 측정한 반면 본 연구에서는 뇌실에 직접 관을 넣기 위해 아주 작은 직경(0.7mm)의 관을 이용하였기 때문에 두개강 내압은 보고보다 좀 작은 값을 얻은 반면 압력-부피 계수는 뇌실내에서의 조작으로 직접 얻었기 때문에 적은 표준 편차의 값을 얻었을 수 있었던 것으로 생각된다.

본 연구에서는 두피에서 측정하는 체성 감각 유발 전위와는 조금 다른 체성 감각 유발 장전위를 측정하였다. 물론 체성 감각 유발 전위가 비침습적이기 때문에 반복 측정할 수 있는 장점이 있다. 그러나 이것이 주로 뇌간에서의 병변을 잘 감별할 수 있는데 비해 대뇌 피질이나 시상부, 내포에서의 미세한 변화는 잘 볼 수 없다는 단점이 있다. 체성 감각 유발 장전위는 뇌간에서의 변화는 무시하고 주로 대뇌 피질, 시상부, 내포에서의 변화를 주로 볼 수 있는 near field potential로 대개 두피에서 측정하는 far field potential인 체성 감각 유발 전위에 비해 침습적인 면이 있으나 수두증에서는 뇌간보다는 대뇌 피질, 시상부, 내포 등에 더 많은 영향을 준다는 점을 생각하면 대뇌 피질 영역 장전위의 측정이 더 유의한 검사 방법이 될 것으로 생각하였다.

본 연구에서 사용된 기록 전극은 대뇌 피질에서 유발 장전위를 포착하기 위하여 기존의 전극(stainless steel, NE-120, Rhodes Medical Instruments, Inc. Distributed by David Kopf Instruments, Tujunga, Calif.)을 변형 사용하였다[17][18]. 이 전극의 특징은 양쪽 전극이 가까이 위치하여 뇌간에서 일어나는 유발 전위들은 오히려 적게 포착되어 파형을 단순화할 수 있는 장점이 있다. 또한 기록 전극의 면적이 대조 전극에 비해 상대적으로 넓도록하여 전류 전파가 적어도 감각 피질과 접촉되는 면적이 충분히 많도록 하여 많은 세포의 유발 전위가 포착할 수 있다는 것이다. 또한 전류의 방향이 추체세포의 배열방향과 같게 하여 적은 전류에도 충분한 반응을 받도록 하였다.

흰쥐의 운동-감각 피질은 사람과 달리 잘 분화되어 있지 않지만 운동-감각 피질의 전방 외측부는 앞다리의 운동, 감각에 관여하고 후방 내측부는 뒷 다리의 운동, 감각에 관계하는 것으로 알려져 있다[11][12][20]. 본 연구에서는 일정한 유발 전위의 기록을 위해 흰쥐의 Bregma에서 2mm 뒤쪽, 정중선에서 자극하는 반대쪽 대뇌의 2.5mm 측방의 위치에서 유발 전위를 측정하였다. 이는 1990년 Sakatani 등이 발표한 흰쥐의 체성 감각 대뇌 피질 중 뒷다리 영역에 해당하는 곳으로 대퇴 신경 자극시 가장 효과적으로 유발 전위를 측정할 수 있는 위치였다[20].

수두증이 진행됨에 따라 첫 음파와 양파의 절정 잠복기는 뇌실이 확장되고 두개강 내압이 증가함에 따라 신호 전달이 늦어지는 것을 확인하였다. 이는 다른 저자들의 보고와 비슷하였다[20][30]. 그러나 수두증 정도에 따라 음파에 특징적인 변화가 관찰되었는데 이는 음파의 분리 현상이었다. 저자는 이를 뇌실의 확장으로 뇌실 주위에 있는 시상부, 내포가 압박되어 이들의 기능이 일부만 저하되는 것으로 생각하였다. 그러나 수두증이 더욱 심해지는 경우 고도 수두증군에서 오히려 음파의 분리 현상이 줄어드는 것은 주위 조직 전체의 기능 저하로 생각된다. 이러한 추측은 N1과 P1 사이의 진폭(N1-P1 amplitude)을 비교하면 더욱 분명해진다. 이러한 추측은 컴퓨터를 이용한 가상 현실로 분석하면 더욱 설득력이 있다. 즉 뇌실 확장에도 불구하고 일부 시상부, 내포의 구조물은 정상적인 기능을 하고 일부는 다양한 정도의 기능 저하 또는 기능을 상실했다고 가정하였을 때 대뇌 피질에서의 유발전위는 정상적인 구조물로 부터의 신호와 다양한 시차를 두고 전달되는 비정상적인 구조물로 부터의 신

호가 평균화되어 기록된다. 이러한 설명은 음파의 분리가 수두증이 심해질수록 시상부, 내포의 기능이 저하되어 나타난다고 생각할 수 있다. 그러나 수두증이 더욱 심해지는 고도 수두증군에서 오히려 음파의 분리 현상이 줄어들고 N1 - P1 진폭은 대조군과 경도 수두증군의 15.4 μV와 15.6 μV과 큰 차이가 있는 13.7 μV로 나타난다. 이러한 결과는 경도 수두증에서는 뇌실 주위 백질의 손상으로 단순히 신호 전달만 늦어지나 수두증이 지속되거나 악화될 경우 신경 세포의 손상이 오기 때문으로 해석할 수 있을 것이다. 이런 점은 반대로 경도 수두증, 또는 단순히 신호 전달만 늦어지는 경우 적절한 치료를 통해 뇌 손상을 가역적으로 회복시킬 수 있다고 해석할 수도 있을 것이다.

본 연구에서 압력 - 부피 계수는 음파와 양파의 절정 잠복기와 밀접한 관계를 가지는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 체성 감각 유발 전위가 수두증에서 두개강내에서 일어나는 여러 가지의 변화된 상태를 표시할 수 있는 하나의 도구가 될 수 있음을 의미한다.

수두증 치료에 있어서 하나의 의문점은 수두증으로 인하여 손상된 주위 조직의 기능이 치료 후 얼마나 회복될 수 있을 것이며 회복되는 정도가 학습능력에 얼마의 영향을 미치는지는 짐작할 수 없다는 것이다. 최근 동물 실험적 선천성 수두증에서 성장하는 뇌에서 발견되는 synaptic vesicle protein(SVP - 38) 같은 생화학적 지표나 Golgi 염색이나 전자 현미경을 사용한 spine density 측정 등으로 synaptogenesis 정도나 학습능력에 대한 연구가 진행되기는 하나 임상에 적용하기에는 어려움이 있다[14)26)] . 일부 저자들이 시각 유발 전위나 체성 감각 유발 전위의 결과로 뇌 세포의 성숙 정도, 손상된 기능의 회복 정도를 짐작할 수 있다고 보고하였으나 양적으로 분석하지는 않았다[3)30)]. 본 연구에서 수두증 치료군에서 70%의 실험 동물에서는 평균 두개강 내압, 뇌실의 크기, 압력 - 부피 계수 뿐 아니라 체성 감각 유발 전위에서의 파형 또한 대조군과 비슷한 모양으로 회복하였다. 그러나 약 30%의 실험 동물에서는 평균 두개강 내압, 뇌실의 크기, 압력 - 부피 계수는 대조군과 비슷한 수준으로 회복되었으나 체성 감각 유발 전위에서는 음파의 분리 현상이 남아 있었다. 이러한 결과는 수두증의 치료로 션트술이 효과적이기는 하나 일부에서는 시상부, 내포 등의 기능이 일부 완전히 회복되지 않은 것으로 해석할 수 있으며 또한 물리학적인 면에서 회복되었다고 하여도 기능의 완전 회복은 되지 않을 수도 있다고 해석할 수 있을 것이며 체성 감각 유발 전위의 검사가 기능의 회복 정도를 짐작할 수 있는 한 방법이 될 수도 있음을 의미한다.

결론적으로 약간의 침습적인 면이 있으나 체성 감각 유발 장전위는 대뇌 피질, 내포, 시상부 등 뇌실 주위 병변의 변화를 진단하고 추적 관찰하는 유용한 방법이 될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

본 연구는 수두증 진행에 따른 체성 감각 유발 장전위의 변화를 객관적으로 평가하기 위해 이미 많은 보고에서 수두증의 정도와 밀접한 연관이 있다고 확인된 두개강내 압력 - 부피 계수를 함께 측정 비교하여 체성 감각 유발 장전위가 두개강내 압력 - 부피 계수와 일정한 관계를 가진다고 확인함으로써 향후 체성 감각 유발 장전위가 수두증 환자의 치료, 추적관찰, 예후 판정에 이용될 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구에 사용된 변형된 새로운 기록 전극은 일반적인 두피 전극 보다 더 예민하고 일정한 파형의 유발 전위를 포착함으로써 향후 비슷한 목적의 연구에 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

● 논문접수일 : 1999년 4월 30일
● 심사완료일 : 1999년 9월 14일
● 책임저자 : 김 동 석
120 - 752 서울 서대문구 신촌동 134 번지
연세대학교 의과대학 신경외과학교실
전화 : 02) 361 - 5620, 전송 : 02) 02 - 393 - 9979
E - mail : dskim33@yumc.yonsei.ac.kr

References

1) Barth KNM, Onesti ST, Krauss WE, et al : *A simple and reliable Technique to monitor intracranial pressure in the rat : Technical note. Neurosurgery 30 : 138-140, 1992*
2) Botel C, Brinker T : *Measurement of the dynamics of the cerebrospinal fluid system in the rat. J Exp Anim Sci 36 : 78-83, 1993*
3) Calancie B, Harris W, Broton JG, et al : *"Threshold-level" multipulse transcranial electrical stimulation of motor cortex for intraoperative monitoring of spinal motor tracts : description of method and comparison to somatosensory evoked potential monitoring. J Neurosurg 88 : 457-470, 1998*
4) Coupland SG, Cochrane DD : *Maturational topography of the visual evoked potential in fetal lambs. Doc Ophthalmol 66 : 337-346, 1987*
5) da Silva MC, Drake JM, Lemaire C, et al : *High-energy phosphate metabolism in a neonatal model of hydrocephalus before and after shunting. J Neurosurg 81 : 544-553, 1994*
6) Forster C, Pompino HJ : *The prognostic value of EEG in hydrocephalus after surgical therapy for meningomyelocele. Electro-encephalogr Clin Neurophysiol 30 : 168, 1971*

7) Hashimoto K, Kikuchi H, Ishikawa M, et al : *The effect of atrial natriuretic peptide on intracranial pressure in a congenital hydrocephalic model. No To Shinkei-Brain and Nerve 42 : 683-687, 1990*
8) Konrad PE, Tacker WA, Levy WJ, et al : *Motor evoked potentials in the dogs : Effects of global ischemia in spinal cord and peripheral nerve signals. Neurosurgery 20 : 117-124, 1987*
9) Levy WJ : *Clinical experience with motor and cerebellar evoked potential monitoring. Neurosurgery 20 : 169-182, 1987*
10) Matsumoto T, Nagai H, Fukushima T, et al : *Analysis of intracranial pressure pulse wave in experimental hydrocephalus. Child's Nerv Syst 10 : 91-95, 1994*
11) McComas AJ, Wilson P : *An investigation of pyramidal tract cells in the somatosensory cortex of the rat. J Physiol 194 : 271-288, 1968*
12) McCormick JM, Yamada K, Rekate HL, et al : *Time Course of intraventricular pressure change in a canine model of hydrocephalus : Its relationship to sagittal sinus elastance. Pediatr Neurosurg 18 : 127-133, 1992*
13) Minamikawa J : *Experimental study on pathophysiology and treatment of congenital hydrocephalus evaluated by magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy. Nippon Geka Hokan Archir Fur Japanische Chirurgie 61 : 35-61, 1992*
14) Miyazawa T, Sato K : *Learning disability and impairment of synaptogenesis in HTX rats with arrested shunt-dependent hydrocephalus. Child's Nerv Syst 7 : 121-128, 1991*
15) Morimoto Y, Morimoto Y, Warner DS, et al : *Acute changes in intracranial pressure and pressure-volume index after forebrain ischemia in normoglycemic and hyperglycemic rats. Stroke 27 : 1405-1409, 1996*
16) Olivero WC, Rekate HL, Chizeck HJ, et al : *Relationship between Intracrainal and Sagittal Sinus Pressure in Normal and Hydrocephalic Dogs. Pediatr Neurosci 14 : 196-201, 1988*
17) Park YG, Chung SS, Chu JH, et al : *The intraspinal pathways conducting motor evoked potentials in rats. J Korean Neurosurg 20 : 762-770, 1991*
18) Park YG, Chung SS, Kim JH, et al : *The characteristics and origin of motor evoked potential in rats. J Korean Neurosurg 20 : 748-761, 1991*
19) Rekate Hl : *The usefulness of mathematical modeling in hydrocephalus research. Child's Nerv Syst 10 : 13-18, 1994*
20) Sakatani K, Iizuka H, Young W : *Somatosensory evoked potentials in rat cerebral cortex before and after middle cerebral artery occlusion. Stroke 21 : 124-132, 1990*
21) Shapiro K, Fried A, Takei F, et al : *Effect of the skull and dura on neural axis pressure-volume relationships and CSF hydrodynamics. J Neurosurg 63 : 76-81, 1985*
22) Shapiro K, Takei F, Fried A, et al : *Experimental feline hydrocephalus. The role of biochemical changes in ventricular enlargement in cats. J Neurosurg 63 : 82-87, 1985*
23) Shima K, Marmarou A : *Evaluation of brain-stem dysfunction following severe fluid-percussion head injury to the cat. J Neurosurg 74 : 270-277, 1991*
24) Shizuo OI, Kudo H, Yamada H, et al : *Hydromyelic hydrocephalus. J Neurosurg 74 : 371-379, 1991*
25) Sternberg B, Mises J, Lerique-Koechlin A : *Clinical and EEG study of 50 cases of neonatal hydrocephalus. Electro-encephalogr Clin Neurophysiol 30 : 251, 1971*
26) Suda K, Sato K, Takeda N, et al : *Early ventriculoperitoneal shunt : effects on learning ability and synaptogenesis of the brain in congenitally hydrocephalic HTX rats. Child's Nerv Syst 10 : 19-23, 1994*
27) Takizawa H, Gabra-Sanders T, Miller JD : *Validity of measurement of cerebrospinal outflow resistance estimated by the bolus injection method. Neurosurgery 17 : 63-66, 1985*
28) Tamaki N, Yasuda M, Matsumoto S, et al : *Cerebral energy metabolism in experimental canine hydrocephalus. Chil"s Nerv Syst 6 : 172-178, 1990*
29) Williams G, Roberts PA, Smith S, et al : *The effect of apnea on brain compliance and intracranial pressure. Neurosurgery 29 : 242-246, 1991*
30) Yamamura K : *Experimental study on reversibility of neuronal function in rats with congenital hydrocephalus. Nippon Geka Hokan-Archiv Fur Japanische Chirurgie 62 : 33-45, 1993*